

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ И БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Т. А. РОЖДЕСТВЕНСКАЯ

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Обследовано 70 беременных женщин – из них 30 пациенток с физиологическим течением беременности (ФБ) и 40 женщин с АГ I степени (АГ-I). Всем беременным в сроках гестации 18-20, 28-30, 36-38 недель и на 5 сутки послеродового периода проводилось измерение уровня СРБ и МК. У женщин с АГ величина СРБ во время беременности находится на границе «субклинического» и «клинического» уровней. В послеродовом периоде уровень СРБ превышает 10 мг/л, тем самым достоверно указывает о наличии воспаления. Уровень МК 288,9 ммоль/л в 20 недель беременности у пациенток с АГ демонстрирует высокоспецифичную диагностическую ценность для предсказания осложненного течения беременности (формирование ФПН, развитие гестоза и преждевременных родов).

Ключевые слова: беременность, мочева кислота, артериальная гипертензия, диагностическая ценность.

ВЕДЕНИЕ

Определение содержания в сыворотке крови С-реактивного белка (СРБ) проводится десятилетиями в клинической практике: это исследование рассматривается как достоверный тест воспаления, при этом СРБ отражает как активность патофизиологического процесса, так и клиническое состояние больного [1]. Увеличение уровня СРБ характерно для инфекционного и аутоиммунного процессов, происходит при спонтанной деструкции тканей при инфаркте миокарда и хирургических вмешательствах, ранних стадиях реакции отторжения трансплантата [2, 3].

Воспаление формируют два процесса, которые, с одной стороны, функционально едины, но противоположно направлены: синдром системного воспалительного ответа и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты. В становление первого вовлечены медиаторы воспаления (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и др.), которые активируют синтез гепатоцитами вторичных медиаторов (белков острой фазы воспаления – СРБ, амилоид Р и s, гаптоглобин, фибриноген и др.). Воспаление изменяет все физиологические функции эндотелия: нарушает эндотелий зависимую вазодилатацию, повышает ригидность артерий и артериальное давление (АД) [4].

В результате поиска диагностических тестов, которые могли бы стать специфическими маркерами воспаления при АГ была установлена корреляционная связь между содержанием в крови Р- и Е-селективных и уровнем АД [5]. G. Engstrom и соавт. показали тесную связь между повышением АД и вторичными медиаторами воспаления [6], при этом белки острой фазы дей-

ствительно ассоциированы с АД, и позитивная зависимость более выражена для систолического АД. D. Bhatt и E. Topol [7] считают возможным найти диагностические тесты, которые могут быть специфичными маркерами воспаления при АГ и считают СРБ именно таким маркером эндогенного воспаления.

Работы, проведенные в разных областях клинической медицины, показали, что уровень СРБ у здоровых людей не превышает 5 мг/л. Однако достоверным тестом воспаления является повышение уровня СРБ выше 10 мг/л («клинический» интервал). Повышение содержания СРБ в пределах 10 мг/л можно определить, как «субклинический» интервал. По данным В.Н. Титова, верхней границей «субклинического» интервала является уровень СРБ 3 мг/л. В кардиологии определение СРБ в «субклинических» значениях нашло диагностическое значение с целью прогнозирования ишемической болезни сердца, стенокардии, риска развития инфаркта миокарда [8, 9]. Если определение СРБ в пределах 10 мг/л имеет диагностическое значение в кардиологии, возможно, оно может быть использовано в других областях медицины.

Авторами показано, что гипертензивные расстройства, ассоциированные с беременностью, и атеросклероз имеют сходство с точки зрения патогенеза развития данных состояний, и женщины с преэклампсией в анамнезе находятся в группе повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшей жизни [10, 11]. Как при преэклампсии, так и при коронарном атеросклерозе, эндотелиальной дисфункции способствуют свободные радикалы и различные воспалительные маркеры (нейтрофилы, СРБ и др.). При оценке уровня и клинического значения СРБ последний рассматривается, как маркер ранней диа-

гностики повышенного риска развития гестационной гипертензии и преэклампсии у беременных женщин. При этом уровень СРБ у пациенток с преэклампсией, как полагают, коррелирует с тяжестью процесса и весом плода при рождении в начале третьего триместра беременности [12, 13]. Поскольку СРБ является маркером воспаления, он может быть использован в дифференциальной диагностике гипертензивных расстройств во время беременности.

Недавние исследования показали, что гиперурикемия также связана с гипертензией, системным воспалением, сердечно-сосудистыми заболеваниями, опосредованной эндотелиальной дисфункцией и патологическим сосудистым ремоделированием. У беременных женщин с гипертензивными состояниями величина МК ассоциирована с неблагоприятными перинатальными исходами, является маркером тяжести состояния у женщин с преэклампсией и вносит непосредственный вклад в патогенез данного состояния.

Выведению МК способствуют эстрогены, поэтому концентрация МК изначально выше в мужской популяции и у женщин в периоде менопаузы. Во время беременности концентрация МК первоначально падает на 25-35% под влиянием эстрогенов, увеличения объема крови, увеличения скорости клубочковой фильтрации крови, а затем постепенно снижается, достигая уровня у небеременных женщин. Потенциальными механизмами гиперурикемии являются нарушение функционального состояния почек, ацидоз, повышенная активность ферментов ксантиноксидазы и дегидрогеназы. МК плазмы крови, являясь антиоксидантом, с одной стороны, может стать прооксидантом, является медиатором воспаления, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактора некроза опухоли- α). У женщин с преэклампсией повышение концентрации циркулирующего фактора некроза опухоли α положительно коррелирует с циркулирующими компонентами МК. Гиперурикемия приводит к нарушению выработки оксида азота эндотелием сосудов, и, таким образом, снижает вклад вазодилататоров в регуляцию сосудистого тонуса у беременных женщин. Имеются данные об увеличении частоты преждевременных родов и формировании синдрома задержки внутриутробного развития плода у женщин с гипертензивными состояниями на фоне повышения концентрации МК даже при отсутствии протеинурии. Также было отмечено, что у женщин с преэклампсией концентрация мочевой кислоты в крови повышается, начиная с 10 недели гестации, т.е. раньше появления клинических симптомов патологического состояния [14].

L.G. Paula с соавт. отметили, что у женщин с гипертензивными состояниями во время беременности уровень МК ≥ 357 мкмоль/л ассоциирован с протеинурией и диастолическим АД [15]. По данным T. Wolak с соавт. уровень МК в 20 недель беременности является независимым фактором риска развития гестационно-

го сахарного диабета и преэклампсии, при этом самая низкая распространенность гестационного сахарного диабета и преэклампсии была обнаружена у пациенток с уровнем МК $\leq 2,4$ мг-экв/л, а самая высокая при достижении МК уровня $>5,5$ мг-экв/л [16].

Цель настоящей работы – изучить концентрации СРБ и МК в динамике гестационного процесса, а также обосновать статистически значимые оптимальные уровни СРБ и МК в сыворотке крови у беременных женщин с АГ исходя из реально сложившегося прогноза беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 70 беременных женщин – из них 30 женщин с физиологическим течением беременности (ФБ) и 40 женщин с АГ I степени (АГ-I). Всем пациенткам в сроках гестации 18-20, 28-30, 36-38 недель и на 5 сутки послеродового периода проводилось измерение уровня СРБ и МК.

Уровень СРБ определяли в сыворотке крови с использованием диагностического набора фирмы BioSystems (Испания) методом иммунотурбидиметрии при длине волны 570 нм. Уровень МК в сыворотке крови определяли энзиматическо-колориметрическим методом с уриказой и пероксидазой с использованием диагностического набора фирмы «Кормэй-ДиАна» (Польша) при длине волны 546 нм.

Результаты измерений уровней СРБ и МК в сроках 18-20, 28-30, 36-38 недель гестации и на 5 сутки послеродового периода были использованы для формирования базы данных и последующего дихотомического распределения женщин по группам: с наличием или отсутствием осложнений беременности. При этом, под осложненным течением беременности понималось наличие хотя бы одного из следующих состояний: формирование фетоплацентарной недостаточности (ФПН)¹, преждевременные роды и развитие гестоза. Необходимо отметить, что фактор сопутствующей терапии в обеих группах был идентичным и, как следствие, вносил равный статистически незначимый вклад в каждую из групп.

Данные по долям представляли в виде $P \pm r$,

где P – значение доли в процентах,

r – стандартная ошибка доли.

Количественные данные представлены в виде $M \pm SD$,

где M – среднее арифметическое,

SD – стандартное отклонение.

В случаях распределения, отличного от нормального, результаты исследований представляли в виде $Me (Pr_{25} \div Pr_{75})$,

где Me – медиана,

$(Pr_{25} \div Pr_{75})$ – верхний и нижний квартили.

Статистическая обработка полученного материала для данных по динамике СРБ и МК проводилась с расчетом U-критерия Манна-Уитни. Анализ данных

¹ Диагноз ФПН выставлялся на основании критериев [17] по данным ультразвуковой фетометрии и плацентометрии, доплерометрии сосудов системы «мать-плацента-плод», оценки биофизического профиля плода и кардиотокографии.

Таблица 1 Характеристики обследованных женщин

Показатели	Исследуемые группы		p
	АГ	ФБ	
Возраст, лет	29,5±5,2	27,3±3,8	0,1
Паритет родов, % первородящих	53,8±8,0	70,0±8,4	0,3
Интервал между родами более 10 лет, %	12,8±5,4	6,7±4,6	0,9

повторных измерений проведен с расчетом F критерия Фридмана. В случае выявления статистически значимых отличий проводилось множественное сравнение методом Ньюмена-Кейлса. Для оценки сопоставимости демографических показателей в группах проводился анализ по критерию χ^2 с применением пакета STATISTICA v6.0. Расчет оптимального значения величины МК проводился методом Рос-анализа с применением программы AtteStat v12.0.5. При этом уровень значимости диагностического критерия во всех случаях ($p < 0,05$) установлен для ошибки первого рода менее 5% и мощности метода анализа не менее 80%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительные характеристики пациенток исследуемых групп по данным акушерского анамнеза приведены в таблице 1.

Анализ данных таблицы 1 позволяет отметить, что женщины из исследуемых групп сопоставимы по возрасту и не имеют статистически значимых отличий по данным акушерского анамнеза.

Результаты измерений уровня СРБ в динамике наблюдения и на 5 сутки послеродового периода, полученные при обследовании беременных женщин, приведены на рисунке 1.

Анализ данных, приведенных на рисунке 1, позволяет установить, что у женщин исследуемых групп на протяжении всего периода наблюдения уровни СРБ имеют статистически значимые различия. При этом, как в основной, так и в контрольной группе имеют место высоко достоверные статистические отличия между уровнем СРБ на 5-е сутки послеродового периода с одной стороны, и основными точками наблюдения во время беременности с другой. Необходимо отметить, что у женщин с ФБ уровень СРБ не превышал по медианным значениям «субклинический» пороговый уровень. Во время беременности величина

СРБ у женщин контрольной группы находилась в пределах 3 мг/л, в послеродовом периоде – незначительно превышала порог 10 мг/л. У пациенток основной группы, уровень СРБ находился в пределах «субклинического» уровня, но в два раза статистически значимо превышал уровень СРБ у пациенток из группы контроля. В послеродовом периоде у женщин с АГ величина СРБ составила 27,25 мг/л что достоверно указывает на наличие воспаления.

Результаты полученных величин МК при обследовании беременных женщин исследуемых групп, приведены в таблице 2.

Анализируя данные таблицы 2, необходимо отметить, что статистически значимые отличия между уровнями МК у женщин исследуемых групп обнаруживаются только в конце второго-начале третьего триместров беременности.

Оценку информационной значимости определения уровня МК при прогнозировании исхода беременности у женщин с АГ определяли при помощи Рос-анализа (Receiver Operating Characteristic analysis) с построением характеристической кривой зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов и измерением площади под ней. Выбирали оптимальную «точку разделения» – значение МК, которое наилучшим образом отражает компромисс между чувствительностью и специфичностью и позволяет оценить прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов.

В качестве положительного результата (правильно предсказанного) теста в проведенном исследовании рассматривалось развитие хотя бы одного из следующих состояний: формирование ФПН, развитие гестоза и преждевременных родов.

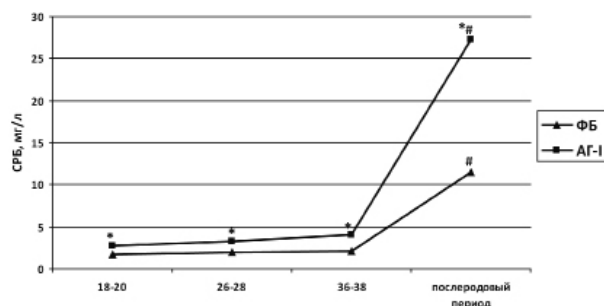
На рисунке 2 приведена Рос-кривая в предсказании исхода беременности у женщин с АГ, исходя из уровня МК в 20 недель беременности.

Выбор уровня МК в 18-20 недель беременности у женщин с АГ, который наиболее точным образом будет

Таблица 2 Уровень МК у женщин исследуемых групп в динамике беременности

Уровень МК, ммоль/л	АГ-I, n=40	ФБ, n=30
18-20 недель беременности	335,7 (253,2; 385,4)	289,6 (188,2; 356,3)
26-28 недель беременности	298,6 (222,7; 400,0)*	252,7 (168,5; 328,2)
36-38 недель беременности	349,2 (263,4; 421,5)	341,4 (261,1; 458,5)
5-е сутки послеродового периода	390,9 (318,0; 488,5)	399,3 (294,7; 529,5)

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой



* $p < 0,05$ в сравнении с группой ФБ;

$p < 0,05$ в сравнении с основными точками наблюдения в группе

Рисунок 1 Уровень СРБ у женщин исследуемых групп в динамике беременности

отражать исход беременности у женщин с АГ, позволит аргументированно предложить адекватную тактику ведения беременности у женщин группы риска развития осложнений гестации, связанных с повышением АД и своевременно провести мероприятия профилактического характера для предупреждения осложнений.

На приведенном рисунке диагональ соответствует полной неразличимости исхода беременности при АГ и служит контролем по отношению к предлагаемому диагностическому тесту. Площадь под характеристической кривой статистически значимо ($p=0,02$) превышает площадь под диагональю, равную 0,5.

Оптимальным порогом классификации, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности теста (минимум ошибок I и II рода) является уровень МК 288,9 ммоль/л. В этой точке чувствительность равна 52%, это означает, что у 52% беременных женщин с АГ и осложненным течением беременности (ФПН, гестоз, преждевременные роды) диагностический тест будет положительным. Специфичность в данной точке составила 100%, следовательно, 100% пациенток, у которых не будет осложненного течения беременности, будут иметь отрицательный результат теста.

Площадь ограниченная Рос-кривой и осью доли ложных положительных классификаций составила 0,75, следовательно, предсказательную способность предлагаемой модели можно охарактеризовать, как хорошую.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с АГ величина СРБ во время беременности находится в пределах «субклинического» уровня, но в два раза статистически значимо превышает уровень СРБ у пациенток из группы контроля. В послеродовом периоде у женщин с АГ СРБ превышает 10 мг/л, тем самым достоверно указывает на наличие воспаления.
2. Уровень МК 288,9 ммоль/л в 20 недель беременности у пациенток с АГ демонстрирует высокоспецифичную диагностическую ценность для предсказания

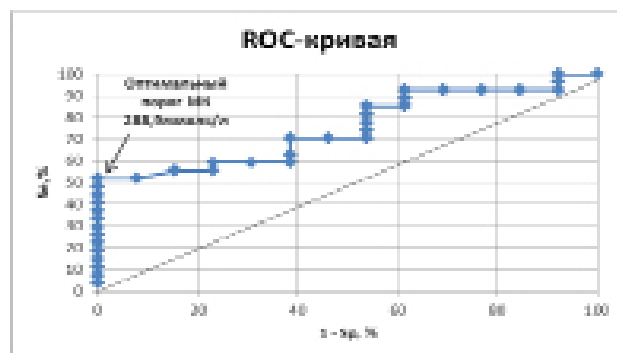


Рисунок 2 Рос-кривая в предсказании исхода беременности у женщин с АГ

осложненного течения беременности (формирование ФПН, развитие гестоза и преждевременных родов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов, Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного протеина / Е. Л. Насонов // Кардиология. — 1999. — № 2. — С. 81-85.
2. Творогова, М.Г. Липопротеид (а) сыворотки крови больных инфарктом миокарда и аортоаортитом / М.Г. Творогова, Л.Э. Ниязова, С.В. Никитин и др. // Кардиология. — 1992. — №11-12. — С. 26-38.
3. Analysis of macrophage scavenger receptor (SR-A) expression in human aortic atherosclerotic lesion / Gough P.J. [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. — 1999. — Vol. 19. — P. 461-471.
4. Титов, В.Н. Эндогенное воспаление и биохимические аспекты патогенеза артериальной гипертензии / В.Н. Титов, Е.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев // Клин. лаб. диагн. — 2005. — № 5. — С. 3-10.
5. Miller, M.A. Are adhesion molecules related to blood pressure? Results from a multiethnic population / M.A. Miller, F.P. Cappuccio // J Hypertens. 2003. — Vol.21, N 4. — P. 160.
6. Blood Pressure Increase and Incidence of Hypertension in Relation to Inflammation-Sensitive Plasma Proteins / G.Engström [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. — 2002. — Vol. 22. — P. 2054-2058.
7. Bhatt, D.L. Need to test the arterial inflammation hypothesis / D.L. Bhatt, E.L. Topol // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 136-140.
8. Титов, В.Н. Диагностическое значение повышения уровня с-реактивного белка в «клиническом» и «субклиническом» интервалах / В.Н. Титов// Клин. лаб. диагн. — 2004. — № 6. — С. 3-10.
9. Титов, В.Н. С-реактивный белок: физико-химические свойства, структура и специфические свойства / В.Н. Титов// Клин. лаб. диагн. — 2004. — № 8. — С. 3-10.
10. Pre-eclampsia Versus Cardiovascular Disease Versus CRP / L. Belo [et al.] // Current Hypertension Reviews. — 2006. — Vol. 2, № 4. — P. 317-323.
11. Craici, I. Preeclampsia and future cardiovascular risk:

- formal risk factor or failed stress test? / I. Craici, S. Wagner, V.D. Garovic // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2008. – Vol. 2, № 4. – P. 249-259.
12. Association of Maternal Serum CRP, IL-6, TNF- α , Homocysteine, Folic Acid and Vitamin B12 Levels with the Severity of Preeclampsia and Fetal Birth Weight / Guven, M.A [et al.] // *Hypertension in Pregnancy.* – 2009. – Vol. 28, № 2. – P. 190-200.
 13. C-reactive protein in hypertensive disorders in pregnancy / D.M. Paternoster [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 330-337.
 14. Bainbridge, S.A. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia / S.A. Bainbridge, J.M. Roberts // *Placenta.* – 2008. – Vol. 29 (suppl. A). – P. 67–72.
 15. Does uric acid provide information about maternal condition and fetal outcome in pregnant women with hypertension? / L.G. Paula [et al.] // *Hypertens Pregnancy.* – 2008. – Vol. 27. – P. 413-420.
 16. High Uric Acid Level During the First 20 Weeks of Pregnancy is Associated with Higher Risk for Gestational Diabetes Mellitus and Mild Preeclampsia / T. Wolak [et al.] // *Hypertension in Pregnancy.* – 2012. – Vol. 31, № 3. – P. 307-315.
 17. Комплексный метод диагностики внутриутробной гипоксии и асфиксии плода / С.Р. Мазитов [и др.]; Метод. реком. НИИ ОМД МЗ РБ. – Мн., 2003. – 30 с.

CHANGES IN THE LEVEL OF URIC ACID AND PROTEINS OF ACUTE INFLAMMATORY PHASE IN PREGNANT WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

T.A. ROZHDESTVENSKAYA

Educational institution “Vitebsk State Order of People’s Friendship Medical University”

Abstract

We examined 70 pregnant women: 30 patients with physiological pregnancy (PP) and 40 women with arterial hypertension, stage I (AG-I). Measurement of level of c-reactive protein and uric acid was made for all pregnant women in gestational ages: 18-20, 28-30, 36-38 weeks and in 5 day of postpartum period. Value of c-reactive protein in women with AG-I during pregnancy is located on the border of subclinical and clinical levels. The level of c-reactive protein in the postpartum period is greater than 10 mg/l, thereby reliably indicates the presence of inflammation. The uric acid level 288.9 mmol/l at 20 weeks of pregnancy in patients with AG-I shows highly specific diagnostic value for prediction of complications of pregnancy (placental failure, the development of gestosis and preterm delivery).

Key words: pregnancy, uric acid, arterial hypertension, diagnostic value.